

# Een fase 1b- onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van oprozomib in combinatie met pomalidomide en dexamethason bij proefpersonen met recidiverend of refractair multipel myeloom

Gepubliceerd: 08-01-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doelstellingen: \* Identificatie van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) oprozomib-formuleringen in combinatie met pomalidomide en dexamethason (OPomd) bij proefpersonen met recidiverend of refractair multipel myeloom \* Evaluatie van de...

|                             |                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                            |
| <b>Status</b>               | Zal niet starten                                           |
| <b>Type aandoening</b>      | Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON46679

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

20160104

### Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

### Synoniemen aandoening

plasma cel myeloom, Recidiverend of refractair multipel myeloom, Ziekte van Kahler

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Amgen

**Overige ondersteuning:** Amgen

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** fase 1b, multipel myeloom, Oprozomib

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

\* Bepalen van de maximaal verdraagbare dosis voor elke formulering van oprozomib in combinatie met pomalidomide en dexamethason als de dosis die de hoogste a-posteriori-kans geeft op een percentage voor dosisbeperkende toxiciteit binnen het doelvenster voor toxiciteit (15% tot 25%), terwijl de a-posteriori-kans van excessieve/onaanvaardbare toxiciteit ( $> 25\%$  tot  $100\%$ )  $< 40\%$  is

\* Incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen en veranderingen in laboratoriumuitslagen

### Secundaire uitkomstmaten

\* PK-parameters van oprozomib waaronder, maar niet beperkt tot maximale waargenomen concentratie ( $C_{max}$ ), tijd tot  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) en oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC) van tijdstip 0 tot het tijdstip van de laatste kwantificeerbare concentratie ( $AUC_{last}$ )

\* Algehele respons en beste algehele respons volgens de uniforme responscriteria van IMWG, progressievrije overleving en duur van de respons

Aard en omvang van last en risico die gepaard gaan met deelname, profijt en groepsgerelateerdheid (indien van toepassing):

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Recidiverend/refractair multipel myeloom is nog altijd een ziekte met een aanzienlijke onbeantwoorde medische behoefte. Met een waargenomen mediane PFS van minder dan 4 maanden, en een mediane algehele overleving van ongeveer een jaar, biedt de reguliere therapie op dit moment, pomalidomide plus een lage dosis dexamethason, beperkte verbetering in ziekteprogressie. De voorlopige veiligheid, werkzaamheid en PK van oprozomib in combinatie met pomalidomide en dexamethason bij recidiverend en/of refractair multipel myeloom worden geëvalueerd in de context van een onderzoek in fase 1b (onderzoek OPZ007), en de tot op heden gegenereerde gegevens ondersteunen verdere evaluatie van de drievoudige combinatie. In het onderhavige nieuwe onderzoek worden twee nieuwe formuleringen van oprozomib (IR en GR) in combinatie met pomalidomide en dexamethason geëvalueerd in een poging de veiligheids- en PK-parameters van dit drievoudige regime nog verder te optimaliseren.

### Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- \* Identificatie van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) oprozomib-formuleringen in combinatie met pomalidomide en dexamethason (OPomd) bij proefpersonen met recidiverend of refractair multipel myeloom
- \* Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van de OPomd-combinatie bij proefpersonen met recidiverend of refractair multipel myeloom

Secundaire doelstellingen:

- \* Karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van oprozomib
- \* Evaluatie van de werkzaamheid van de OPomd-combinatie volgens de uniforme responscriteria van de International Myeloma Working Group (IMWG)
- \* Identificatie van de aanbevolen formulering en dosering in fase 3 van oprozomib in combinatie met pomalidomide en dexamethason bij proefpersonen met recidiverend of refractair multipel myeloom

### Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, niet-gerandomiseerd, open-label, dosisverkenningsonderzoek in fase 1b met maximaal twee formuleringen van oprozomib (een \*immediate release\* formulering [IR] en een \*extended release

gastro-retentive\* formulering [GR]) toegediend volgens een 2/7-schema (twee opeenvolgende dagen per week), in combinatie met pomalidomide en dexamethason bij proefpersonen met recidiverend of refractair multipel myeloom. De evaluatie van de verschillende formuleringen begint met de IR (voor de eerste 1 tot 2 dosissterkten) maar voor het grootste deel van het onderzoek zullen de twee formuleringen van oprozomib naast elkaar worden getest.

Het onderzoek wordt uitgevoerd in twee opeenvolgende delen:

- \* Deel 1 - Evaluatie van 2 formuleringen van oprozomib toegediend in een dosissterkte van 150 mg/dag in

combinatie met dexamethason (Od) alleen

- \* Deel 2 - Evaluatie van 2 formuleringen van oprozomib toegediend in toenemende dosissterkten

(dosisescalatie) in combinatie met pomalidomide en dexamethason (OPomd)

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Beenmergafname, bloedafnames en urine verzamelen

### **Inschatting van belasting en risico**

Risico's die gepaard gaan met de onderzoeksmiddelen of met de procedures/tests die worden uitgevoerd in het onderzoek.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Amgen

Minervum 7061 Minervum 7061

Breda 4800DH

NL

### **Wetenschappelijk**

Amgen

Minervum 7061 Minervum 7061

Breda 4800DH

NL

# Locaties

## Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Proefpersoon heeft geïnformeerde toestemming verleend voordat de onderzoeksspecifieke activiteiten/procedures begonnen
- Leeftijd  $\geq 18$  jaar op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier
- Proefpersoon moet pathologisch gedocumenteerd, definitief gediagnosticeerd, recidiverend multipel myeloom hebben, of refractaire progressieve ziekte na ten minste 2 behandellijnen voor multipel myeloom. Eerdere therapeutische behandeling of regimes moeten een proteasoomremmer en lenalidomide omvatten
- Proefpersoon moet bereid en in staat zijn een beenmergaspiraats te ondergaan overeenkomstig het protocol

- Meetbare ziekte (beoordeeld binnen 28 dagen voorafgaand aan dag 1), geïndiceerd door een of meer van de volgende symptomen:

M-proteïne in serum  $\geq 0,5$  g/dl

M-proteïne in urine  $\geq 200$  mg/24 uur

Bij proefpersonen met detecteerbaar M-proteïne in het serum of de urine: vrije lichte ketens in

serum (sVLK)  $\geq 10$  mg/dl ( $\geq 100$  mg/l) en een afwijkende sVLK-ratio

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performance status  $\leq 2$
- Hematologische functie zonder transfusieondersteuning als volgt:

Absolute neutrofielentelling  $\geq 1,0 \times 10^9/l$

Plaatjestelling  $\geq 75 \times 10^9/l$  (bij patiënten bij wie  $< 50\%$  van beenmergcellen met celkern plasmacel was) of  $\geq 50 \times 10^9/l$  (bij patiënten bij wie  $\geq 50\%$  van de beenmergcellen met celkern plasmacel was) zonder ondersteuning in de vorm van transfusie of groeifactor

Hemoglobine  $> 8$  g/dl ( $> 80$  g/l) Gebruik van erytropoësestimulerende middelen en transfusies van rode bloedcellen (RBC) volgens de richtlijnen van het betreffende ziekenhuis zijn toegestaan, maar de meest recente RBC-transfusie moet hebben plaatsgevonden 7 dagen voorafgaand aan het verkrijgen van hemoglobine voor de

## screening

- Coagulatiefunctie als volgt: PT/INR en PTT < 1,5 x institutionele bovengrens van normaal (ULN)
- Nierfunctie als volgt: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid op basis van MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-berekening > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Leverfunctie als volgt: AST en ALT < 3 X ULN, totale bilirubine < 1,5 x ULN (met uitzondering van proefpersonen met syndroom van Gilbert)

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- Op dit moment onder behandeling met een ander experimenteel product of onderzoeksgeneesmiddel, of minder dan 28 dagen, of 5 halfwaardetijden welke eerder is, sinds beëindiging van behandeling met een ander experimenteel product of onderzoeksgeneesmiddel(en)
- Eerder een allogeen stamceltransplantaat hebben gekregen en optreden van één of meer van de volgende situaties:
  - heeft het transplantaat binnen 6 maanden voorafgaand aan onderzoeksdag 1 gekregen
  - heeft immunosuppressieve therapie in de laatste 3 maanden voorafgaand aan onderzoeksdag 1 gekregen
  - heeft tekenen of symptomen van acute of chronische graft-versus-host-ziekte
- Autologe stamceltransplantatie < 90 dagen voorafgaand aan onderzoeksdag 1
- Multipel myeloom met IgM-subtype
- POEM-syndroom (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoklonaal eiwit en huidveranderingen)
- Leukemie van plasmacellen (> 2,0 X10<sup>9</sup>/l circulerende plasmacellen aan de hand van normale differentiële telling)
- Macroglobulinemie (ziekte van Waldenström)
- Amyloïdose
- Plasmaferese nodig tijdens de screeningsperiode
- Dexamethason in cumulatieve doses van meer dan 160 mg of equivalent binnen 21 dagen voorafgaand aan onderzoeksdag 1 is niet toegestaan. Gebruik van topische of inhalatiesteroïden is aanvaardbaar
- Andere maligniteit in de voorgeschiedenis, behalve:
  - Maligniteit behandeld met curatieve bedoeling en zonder aanwezigheid van bekende actieve ziekte ≥ 1 jaar voor onderzoeksdag 1, waarbij de behandelend arts van oordeel is dat er een laag risico op recidief is
  - Adequaat behandelde huidkanker (geen melanoom) of lentigo maligna zonder aanwijzingen van ziekte
  - Adequaat behandelde baarmoederhalskanker in situ zonder aanwijzingen voor ziekte
  - Adequaat behandelde ductaal carcinoma in situ in de borst zonder aanwijzingen voor ziekte
  - Prostaat intra-epitheliale neoplasie zonder aanwijzingen voor prostaatkanker
  - Adequaat behandelde papillaire niet-invasief urotheelcarcinoom of carcinoma in situ

- Aanwijzingen voor een bloedingsdiathese
- Momenteel gebruik van therapeutische doses anticoagulatie, tenzij de onderzoeker en de medische monitor van Amgen hier akkoord mee gaan. Let op: bij behandeling met pomalidomide wordt tromboseprofylaxe aanbevolen
- Myocardinfarct binnen 6 maanden voor onderzoeksdag 1, symptomatisch congestief hartfalen (New York Heart Association > klasse II).
- Infectie waarvoor infectieremmende behandelingen nodig waren (oraal of intraveneus) binnen 2 weken voor onderzoeksdag 1.
- Hepatitis B en C op basis van de volgende resultaten:  
Positief getest op hepatitis B-surface-antigeen (HBsAg) (indicatief voor chronische hepatitis B of recente acute hepatitis B)  
Negatief getest op HBsAg en positief op hepatitis B core-antilichaam: hepatitis B virus DNA via polymerase-kettingreactie (PCR) is noodzakelijk. Detecteerbaar hepatitis B virus DNA wijst op occulte hepatitis B  
Positief getest op hepatitis C-virusantilichaam (HCVAb): hepatitis C virus RNA via PCR is noodzakelijk. Detecteerbaar hepatitis C virus RNA wijst op chronische hepatitis C
- Maagdarmbloeding (graad  $\geq 2$ ) die van klinisch belang was in de 6 maanden voorafgaand aan onderzoeksdag 1, tenzij de onderzoeker en de medische monitor van Amgen hier akkoord mee gaan
- Bekende positieve test op humaan immunodeficiëntievirus (HIV)
- Niet-opgeloste toxiciteiten uit eerdere antitumorthherapie, gedefinieerd als niet opgelost volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versie 4.03 graad 1, of tot de niveaus die voorgeschreven zijn in de geschiktheidscriteria, met uitzondering van perifere neuropathie graad 2, alopecie of toxiciteiten uit eerdere antitumorthherapie die als onomkeerbaar worden beschouwd (gedefinieerd als aanwezig geweest en stabiel gedurende > 4 weken, zijn mogelijk toegestaan als ze niet anderszins beschreven zijn in de exclusiecriteria EN er overeenstemming bestaat voor goedkeuring bij zowel de onderzoeker als Amgen)
- Antikankertherapie (chemotherapie, antilichaamtherapie, moleculair gerichte therapie of onderzoeksmiddel) binnen 28 dagen of 5 halfwaardetijden welke eerder is, voorafgaand aan onderzoeksdag 1.
- Eerdere systemische bestralingstherapie moet minimaal 28 dagen voor onderzoeksdag 1 zijn voltooid. Eerdere focale radiotherapie moet minimaal 14 dagen voor onderzoeksdag 1 zijn voltooid
- Grote operatie binnen 28 dagen voorafgaand aan onderzoeksdag 1
- Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die niet bereid zijn om twee anticonceptiemethoden te gebruiken, een zeer effectieve en een aanvullende effectieve anticonceptiemethode gedurende het onderzoek tot 30 dagen na ontvangst van de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.  
Mannen die niet bereid zijn altijd latex of synthetisch condoom te gebruiken tijdens seksueel contact met vrouwen die kinderen kunnen krijgen tijdens studie gedurende 90 dagen•  
Vrouw die borstvoeding geeft of die van plan is borstvoeding te geven tijdens deelname aan het onderzoek tot en met 30 dagen na toediening van de laatste dosis onderzoeksmiddel
- Vrouw met een positieve zwangerschapstest
- Vrouw die een zwangerschap heeft gepland tijdens deelname aan het onderzoek tot en met 30 dagen na toediening van de laatste dosis onderzoeksmiddel

- Bekende overgevoeligheid voor immunomodulerende geneesmiddelen (IMiDs) of de formulering van hulpstoffen, inclusief huiduitslag
  - Bekende overgevoeligheid of intolerantie voor dexamethason of de formulering van hulpstoffen
  - Eerdere blootstelling aan oprozomib
  - Voorgeschiedenis of bewijs voor een andere klinisch belangrijke stoornis, aandoening of ziekte, die naar de mening van de onderzoeker of de medische monitor van Amgen, indien geconsulteerd, een risico voor de veiligheid van de proefpersoon zou kunnen inhouden of de evaluatie, procedures of voltooiing van het onderzoek zou belemmeren
  - Eerder gebruik van pomalidomide als de dosis pomalidomide voor de proefpersoon moest worden verlaagd of als pomalidomide moest worden stopgezet vanwege toxiciteit
- Personen waarvan bekend is dat ze één van de volgende stoornissen hebben, worden uitgesloten tenzij overeengekomen door de onderzoeker en de Amgen Medical Monitor:
- Galactosemie (tekort aan galactose-1-fosfaat-uridylyltransferase of UDP-galactose-4-epimerase of galactokinase; Fanconi-Bickel-Syndroom)
  - Erfelijke lactasedeficiëntie
  - Glucose-galactose malabsorptie

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 3

Type: Verwachte startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Oprozomib

Generieke naam: Oprozomib

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-05-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-10-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-12-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-03-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

### In overige registers

| Register           | ID                     |
|--------------------|------------------------|
| EudraCT            | EUCTR2016-002406-40-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02939183            |
| CCMO               | NL63652.078.18         |